

Resumo: Revisão sistemática relatada de acordo com as recomendações PRISMA que busca um levantamento dos possíveis desdobramentos da prática de exercícios com finalidade terapêutica para pacientes com Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel (SEDh). As buscas foram realizadas na base de dados *Pubmed*, e visavam encontrar Ensaaios Controlados Randomizados (ECRs) que descrevessem intervenções de exercícios para população com SEDh. 4 ECRs foram selecionados. As intervenções foram exercícios de propriocepção para o joelho, programa de exercícios específicos para as articulações sintomáticas, prática de exercícios em extensão total da articulação e exercícios de estabilização da coluna. O principal achado em todos os ECRs foi a redução da dor. Mais estudos são necessários para estabelecer critérios que favoreçam a prescrição de treinamento para estes indivíduos.

Palavras-chave: hipermobilidade articular; instabilidade articular; frouxidão ligamentar; exercício terapêutico.

Abstract: Systematic review reported in accordance with PRISMA recommendations, searching for potential repercussions of therapeutic exercise for people with hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS). The search was conducted on PubMed Database, it aimed to find Randomized Controlled Trials (RCTs) describing exercise intervention for people with hEDS. A total of 4 RCTs were selected. The interventions were: knee proprioception exercises, specific exercise programme for symptomatic joints, total range of movement exercises and spine stabilizations exercises. The main outcome of the RCTs was reduction of pain levels. More research is required to establish criteria that guide individual training.

Key-words: hypermobility; joint instability; joint laxity; exercise therapy.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA
TAÍS XAVIER VIEIRA GOLLO

**DESDOBRAMENTOS DE EXERCÍCIOS VOLTADOS PARA PACIENTES COM
SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS HIPERMÓVEL:**

Uma revisão sistemática de ensaios controlados randomizados

BRASÍLIA
2017

Taís Xavier Vieira Gollo

**DESDOBRAMENTOS DE EXERCÍCIOS VOLTADOS PARA PACIENTES COM
SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS HIPERMÓVEL:**

Uma revisão sistemática de ensaios controlados randomizados

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na
Faculdade de Educação Física da Universidade de
Brasília como requisito básico para a conclusão do Curso
de Bacharelado em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna

BRASÍLIA

2017

Taís Xavier Vieira Gollo

**DESDOBRAMENTOS DE EXERCÍCIOS VOLTADOS PARA PACIENTES COM
SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS HIPERMÓVEL:**

Uma revisão sistemática de ensaios controlados randomizados

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na
Faculdade de Educação Física da Universidade de
Brasília como requisito básico para a conclusão do Curso
de Bacharelado em Educação Física.

Aprovado em: 12/12/2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna

Prof. Ms. André Luiz da Silva Teixeira

*Dedico este trabalho a todas as zebras de pele de veludo
Porque nem todos os sons de cascos pertencem aos cavalos.*

AGRADECIMENTOS

Ao contribuinte, por custear minha vaga na Universidade Pública, sem a qual eu não teria tido acesso ao Ensino Superior.

À Diretoria de Desenvolvimento Social/ Decanato de Assuntos Comunitários/ Universidade de Brasília, por me disponibilizar as bolsas sociais, sem as quais, eu não teria permanecido no Ensino Superior.

Ao Professor Doutor Lauro Casqueiro Vianna, por me orientar, inspirar e instigar a buscar o caminho da pesquisa científica.

À Professora Doutora Jane Dullius, que me levou muito além da sala de aula: casa, comida e galinha de pelúcia.

Ao Marcelo Augusto Dias Scarabuci da BCE, por ter me mostrado as margens da caixa.

À Alexandra Asanovna Elbakyan, cuja visão e iniciativa propiciam a possibilidade de democratização e difusão do conhecimento científico.

À Doutora Elisa Dias Becker Reifschneider, que me ensinou tanto que eu aprendi a soletrar seu nome.

Aos amigos Guilherme dos Santos Novaes, pelas tardes preguiçosas na colina, e Túlio Felipe Villafañe Ribeiro, pelas noites geladas na serra. E eterna paciência!

Ao Alexandre Henrique Gonçalves Batista, o grande companheiro da aventura *“Fill my heart with song, let me sing forever more. You are all I long for, all I worship and adore”*. Sempiterno oaristo!

À Diana Xavier Vieira do Nascimento, meu primeiro amor: minha flor; meu bebê; minha bolinha.

À Professora-Mestra-Mãe Elvira Maria Xavier Vieira, que me oferece mãos-guia e lanternas para o caminho.

À Laura Medeiros Xavier, a mulher mais forte que eu já conheci, que tinha as mãos mais macias do mundo.

À Lis Gollo Batista, que resolveu largar das fraldas durante a confecção deste trabalho, a razão dos meus sorrisos e despertares noturnos. Por quem eu me levanto todas as manhãs e a maior parte das noites.

*“No other disease in the history of modern medicine has been neglected
in such a way as Ehlers-Danlos Syndrome”*

Rodney Grahame

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHAQ	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>
CHQ	<i>Child Health Questionnaire</i>
DHTC	Doenças Hereditárias do Tecido Conjuntivo
ECRs	Ensaio Controlado Randomizado
SED	Síndromes de Ehlers-Danlos
SEDh	Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel
SH	Síndrome da Hiper mobilidade
SHA	Síndrome da Hiper mobilidade Articular
SHAB	Síndrome da Hiper mobilidade Articular Benigna
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

SUMÁRIO

PÁGINA DE TÍTULO	9
INTRODUÇÃO	11
Racional	11
Objetivos.....	14
MÉTODOS	14
Protocolo e registro.....	14
Critérios de elegibilidade	14
Fontes de informação.....	15
Busca	15
Seleção dos estudos	15
Processo de coleta.....	15
Lista de dados	15
Risco de viés em cada estudo	16
Análises adicionais	16
RESULTADOS	16
Seleção de estudos	16
Características dos estudos	17
Risco de viés em cada estudo	17
Resultados dos estudos individuais	18
Análises adicionais	19
DISCUSSÃO	20
Sumário da evidência.....	20
Limitações	21
Conclusões.....	22
FINANCIAMENTO	23
REFERÊNCIAS.....	24
ANEXOS	29
Figura 1. Gráfico de Fluxo PRISMA de Seleção dos Estudos	29
Tabela 1. Características dos Estudos.....	30
Tabela 2. Risco de viés	32

PÁGINA DE TÍTULO

Revisão sistemática

Desdobramentos de Exercícios Voltados para Pacientes com Síndrome de Ehlers-Danlos Hiper móvel: Uma Revisão Sistemática de Ensaio Controlado Randomizado

Exercise Repercussions for Patients with Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Título resumido: Exercícios para pessoas com Síndrome de Ehlers-Danlos

Taís Xavier Vieira Gollo, Universidade de Brasília, Departamento de Educação Física, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Autor responsável: Taís Xavier Vieira Gollo _ Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Educação Física, 70910-900, (61) 3107-2500, t_gollo@yahoo.com.br.

Palavras no texto: 3320; palavras no resumo (*abstract*): 119(95); número de referências: 38; número de ilustrações: 3

TXV Gollo (0000-0002-3850-1578) participou da concepção inicial do estudo, busca da literatura, coleta de dados, redação e revisão crítica do texto

Resumo: Revisão sistemática relatada de acordo com as recomendações PRISMA que busca um levantamento dos possíveis desdobramentos da prática de exercícios com finalidade terapêutica para pacientes com Síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvel (SEDh). As buscas foram realizadas na base de dados *Pubmed*, e visavam encontrar Ensaio Controlado Randomizado (ECRs) que descrevessem intervenções de exercícios para população com SEDh. 4 ECRs foram selecionados. As intervenções foram exercícios de propriocepção para o joelho, programa de exercícios específicos para as articulações sintomáticas, prática de exercícios em extensão total da

1 articulação e exercícios de estabilização da coluna. O principal achado em todos os ECRs foi a
2 redução da dor. Mais estudos são necessários para estabelecer critérios que favoreçam a prescrição
3 de treinamento para estes indivíduos.

4 Palavras-chave: hipermobilidade articular; instabilidade articular; frouxidão
5 ligamentar; exercício terapêutico.

6 **Abstract:** Systematic review reported in accordance with PRISMA recommendations,
7 searching for potential repercussions of therapeutic exercise for people with hypermobile Ehlers-
8 Danlos Syndrome (hEDS). The search was conducted on PubMed Database, it aimed to find
9 Randomized Controlled Trials (RCTs) describing exercise intervention for people with hEDS. A
10 total of 4 RCTs were selected. The interventions were: knee proprioception exercises, specific
11 exercise programme for symptomatic joints, total range of movement exercises and spine
12 stabilizations exercises. The main outcome of the RCTs was reduction of pain levels. More research
13 is required to establish criteria that guide individual training.

14 Key-words: hypermobility; joint instability; joint laxity; exercise therapy.

1 INTRODUÇÃO

2 Racional

3 As Síndromes de Ehlers-Danlos (SED) são um conjunto de doenças hereditárias do
4 tecido conjuntivo (DHTC), de comprometimento multissistêmico e sintomatologia ampla,
5 caracterizadas principalmente pela hipermobilidade articular, hiperextensibilidade da pele e
6 fragilidade tecidual (1). As SED são classificadas em diferentes subtipos, sua nomenclatura varia
7 conforme a nosologia apresentada. Novos consensos são realizados à medida que o avanço das
8 pesquisas permite o descobrimento de novos subtipos ou o surgimento de melhores critérios
9 diagnósticos (2–4). Atualmente são classificadas em 13 subtipos, diferenciados por suas mutações
10 genéticas e predomínio de determinados sintomas na apresentação clínica (5).

11 A Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel (SEDh), anteriormente chamada SED tipo
12 III (2) e SED tipo hipermobilidade (3) distingue-se dos outros subtipos pelo fato de não ter sua
13 base molecular conhecida (6). A descrição clínica inclui sintomas musculoesqueléticos, como
14 paresia e hipotonia muscular, instabilidade articular, luxações espontâneas e doenças degenerativas
15 precoces (7), gastrointestinais (8), cardiovasculares (9), neurológicos (10), cognitivos,
16 psiquiátricos e psicológicos (11), ginecológicos (12), odontológicos (13), síndrome de ativação dos
17 mastócitos (14) síndrome da fadiga crônica e dor crônica (15).

18 Paralelamente, o diagnóstico da Síndrome da Hipermobilidade Articular (SHA),
19 também mencionada na literatura como Síndrome de Hipermobilidade Articular Benigna (SHAB)
20 ou simplesmente Síndrome da Hipermobilidade (SH), convergiu em direção ao da SEDh. Kirk et
21 al (16), originalmente a descreveram como “lassidão articular generalizada ocorrendo enquanto
22 achado isolado em indivíduos normais em outros aspectos”, mas novos estudos acerca da SHA
23 confirmaram a presença de sintomas que se sobrepunham aos de SEDh impossibilitando a distinção

entre os diagnósticos (17). A nova nosologia não reconhece SHA como entidade distinta e a incorpora à classificação de SEDh (6).

Afetando cerca de 255 milhões de pessoas no mundo (6), há indícios de que a SEDh seja uma condição subdiagnosticada, portanto, há controvérsias em relação aos dados de frequência na população mundial. Estima-se que, para cada paciente diagnosticado na Inglaterra, existam 19 sem diagnóstico (18). A falta de diagnósticos pode ocorrer em decorrência do despreparo dos profissionais de saúde: Graham & Bird aplicaram questionários para reumatologistas britânicos avaliando suas percepções sobre a SHA/SEDh e constataram que, em sua grande maioria, os médicos subestimavam o peso que a condição representa para os pacientes, e quase metade dos médicos desacreditava que a SHA/SEDh pudesse ter um impacto significativo nas vidas de seus pacientes (19). Rombaut et al obtiveram resultados similares ao avaliar os conhecimentos de fisioterapeutas belgas (20). Isso sugere que os profissionais que deveriam reconhecer, diagnosticar a síndrome e tratar os pacientes não seguem a linha baseada em evidências (19) e atuam com base na classificação original de SHA datada de cinquenta anos atrás (16).

Nos casos em que é diagnosticada, a SEDh parece ser mais prevalente em mulheres, apesar de não ser herança ligada ao sexo. Como o diagnóstico normalmente surge a partir da investigação das reclamações de dores dos pacientes, Castori et al especulam a existência de um viés de verificação relacionado aos processos de percepção da dor influenciados pelo sexo ou hormônios sexuais masculinos atuando num mecanismo que gera maior estabilidade articular. Mulheres que sentem mais dor ou sofrem mais com instabilidade articular buscam com mais frequência os serviços de saúde, o que aumenta a chance de serem diagnosticadas (12).

Dor é a principal queixa que leva um paciente à procura de serviços de atenção à saúde (21). Em função da sintomatologia diversificada característica da SEDh, o paciente pode apresentar queixas não claramente relacionadas entre si. O desconhecimento médico e os desconfortos

gerados pelos sintomas contribuem para prejuízos na qualidade de vida e exacerbação dos sintomas psiquiátricos como ansiedade e depressão (22). Pacientes com SED levam mais tempo para cicatrizar ou se curar de lesões (23). Ao buscarem assistência, os pacientes são ridicularizados, desacreditados, acusados de fingimento, drogadição e hipocondria (24), muitas vezes passam por tratamentos convencionais que se mostram ineficazes, ou mesmo levam à piora da condição. A combinação desses fatores leva o tempo médio a partir do surgimento do primeiro sintoma até a obtenção do diagnóstico chegar a 21 anos (25). É comum que os pacientes acabem perdendo a confiança nos tratamentos e nos profissionais da saúde como um todo (26).

A cinesiofobia é a mais extrema das estratégias de se evitar a dor. É definida como um medo excessivo, irracional e debilitante de realizar movimentos físicos e atividades resultante de uma sensação de vulnerabilidade a lesões dolorosas ou reincidentes. É um achado comum em pacientes que sofrem de dor crônica (27) e leva ao descondicionamento físico que exacerba a própria cinesiofobia e está relacionado com piora nos sintomas musculoesqueléticos.

Existem recomendações genéricas de que pacientes com hipermobilidade realizem exercícios isométricos de fortalecimento muscular a fim de gerar maior estabilidade articular, praticar exercícios de propriocepção e evitar utilizar a extensão máxima das articulações hipermóveis (26,28,29). Essas recomendações não são baseadas em evidências, mas na prática clínica. Sua eficácia em prover resultados é questionável (30). Sem boas evidências acerca da natureza dos exercícios, dos efeitos de diferentes intensidades, da duração dos efeitos do tratamento e do tempo mínimo de tratamento até a obtenção de algum efeito, não é possível realizar adequada prescrição de treinamentos para esta população. Esta revisão sistemática de ECRs busca levantar os possíveis desdobramentos da prática de exercícios com finalidade terapêutica para pacientes com SEDh.

Objetivos

Face às recomendações genéricas, esta revisão tem por objetivo encontrar as evidências científicas dos efeitos da realização de exercícios sobre a população afetada pela SEDh.

MÉTODOS

Esta revisão foi conduzida de acordo com as recomendações PRISMA (31).

Protocolo e registro

Este estudo não utilizou protocolo previamente publicado.

Critérios de elegibilidade

Tipos de estudo: Ensaios Controlados Randomizados (ECRs) estudando efeitos da prática de exercícios em pacientes com SEDh. A fim de reduzir o risco de viés de seleção, não foram aplicados filtros de idioma, período ou *status* de publicação. A disponibilidade de resumos nas plataformas de busca foi requisito.

Tipos de participantes: pacientes com SHA, SHAB, SED-TIII, SED-TH e SEDh, uma vez que não há distinção entre estas condições (6), sem recorte de sexo ou idade. Artigos referentes a intervenções feitas em populações com outras DHTC, como Síndrome de Marfan, Osteogênese Imperfeita, ou as demais SED foram excluídos da avaliação.

Tipos de intervenção: exercícios físicos voltados para população com SEDh encontrado na literatura foram incluídos.

Tipos de efeitos esperados: redução de dor; redução de sintomas musculoesqueléticos; melhor qualidade de vida.

Fontes de informação

Estudos foram identificados por meio de busca em base de dados eletrônica. Também foi utilizada a técnica de *backward snowballing* para rastreamento de referências. As buscas foram aplicadas à base *PubMed* (1966–Presente) entre setembro e novembro de 2017.

Busca

Foi realizada uma pesquisa com os seguintes descritores e operadores booleanos: (“*ehlers-danlos syndrome*” OR “*joint hypermobility syndrome*”) AND (*management* OR *exercise*) na base de dados *PubMed*.

Seleção dos estudos

Uma única investigadora aplicou os critérios de elegibilidade aos títulos, resumos e textos completos dos resultados obtidos pela busca na base de dados bem como dos resultados obtidos pela busca em *snowballing*.

Processo de coleta

Foi desenvolvido um formulário especificando as informações requeridas dos ensaios. Uma única investigadora reuniu e resumizou as informações provenientes dos artigos. As informações requeridas se encontram no próximo item (Lista de dados) e as provenientes no item (Características dos estudos) na sessão Resultados.

Lista de dados

Os dados extraídos de cada ensaio controlado randomizado incluem: (1) características dos participantes (sexo, idade, critério de diagnóstico, e os critérios de inclusão e exclusão no estudo); (2) características do estudo (tamanho amostral, objeto, variáveis analisadas, método de comparação); (3) características da intervenção (resumo e duração da intervenção); (4) características dos resultados (demais resultados).

Risco de viés em cada estudo

O *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) (32) foi o instrumento utilizado para avaliar a qualidade metodológica e a presença de viés para cada artigo. O CASP consiste de um conjunto de formulários com listas de checagem para diferentes desenhos metodológicos.

A CASP RCT *checklist* é um documento que avalia a validade interna e externa de um ECR e consiste de 11 perguntas específicas acerca do ensaio em questão com a finalidade de responder a 3 questões amplas: (A) os resultados do estudo são válidos?; (B) quais são os resultados?; (C) os resultados podem ajudar localmente? (32).

Análises adicionais

Em razão da heterogeneidade dos ensaios selecionados, não foram realizadas medidas concernentes à meta-análise como medidas de sumarização, síntese dos resultados, análise do risco de viés entre os estudos ou análises adicionais.

RESULTADOS

Seleção de estudos

A busca realizada na base de dados *PubMed*, com filtro de disponibilidade de resumos, resultou em 365 citações. Por meio de *backward snowballing*, 6 citações apresentaram potencial de inclusão. Após a eliminação de duplicatas, 366 títulos com resumos foram sujeitos à análise. Destes, 343 foram excluídos em função de não obedecerem aos critérios de elegibilidade exigidos para este trabalho. Os textos completos dos 23 estudos restantes foram obtidos para análise detalhada de seus resultados. 19 textos completos foram excluídos por: não terem apresentado intervenções (7 estudos); serem relatos de caso (5 estudos); não apresentarem grupo controle (4 estudos); tratarem-se de revisões (2 estudos); ter apresentado intervenção farmacológica, sem exercício (1 estudo). Os 4 textos finais foram o objeto de estudo desta revisão sistemática.

Apenas 1 das citações encontradas nas referências por meio de *snowballing* foi relevante. Não foram encontrados textos relevantes em outros idiomas ou sem publicação.

O gráfico de fluxo PRISMA (31) representado na Figura 1 apresenta o processo de identificação, seleção, aplicação de critérios de elegibilidade e, por fim, inclusão no estudo.

Características dos estudos

Todos os estudos foram publicados em língua inglesa ao longo dos últimos 10 anos e tiveram em comum os critérios de Brighton para estabelecer o diagnóstico de SHAB/SHA. Sahin et al (33) avaliaram os efeitos de exercícios de propriocepção do joelho em adultos com SHAB; Kemp et al (34) compararam os efeitos de um programa tradicional de exercícios de fortalecimento de membros inferiores com um programa de exercícios específicos para estabilização articular sobre as articulações sintomáticas em crianças de 7-16 anos com SHAB; Pacey et al (35) compararam a diferença de amplitude articular neutra e máxima em programas de propriocepção e estabilização de joelho em crianças de 7-16 anos com SHA; Toprak & Ozer (36) avaliaram os efeitos de exercícios de estabilização da coluna em mulheres com SHAB. As intervenções tiveram duração de 8 semanas, com a exceção da realizada por Kemp et al (34) cuja duração variou de 4-6 semanas. Os responsáveis pelas intervenções realizadas com público infantil recomendaram a realização dos exercícios também em casa (34,35).

As características dos estudos selecionados são apresentadas na Tabela 1.

Risco de viés em cada estudo

Todos os ensaios apresentaram questões claras e não fizeram distinção do tratamento oferecido aos participantes dos diferentes grupos durante o período de acompanhamento, exceto pela intervenção.

Sahin et al (33) falharam em informar o método de randomização e não reportaram a taxa de atrito do estudo, apesar de haver clara diferença entre a quantidade de participantes sendo

1 avaliados durante o *baseline* e ao final do estudo. Não houve intervenção realizada no grupo
2 controle, impossibilitando a ocultação de informações para os participantes, avaliadores ou
3 pesquisadores. Assim, foi possível identificar alto risco de vieses de geração de sequência, atrito,
4 desempenho e detecção. Este estudo também não especificou o resultado principal ou o intervalo
5 de confiança e não descreveu o efeito. A aplicação da intervenção 3 vezes por semana é pouco
6 factível.

7 Kemp et al (34) atenderam a todos os parâmetros de avaliação de qualidade
8 metodológica da CASP.

9 Pacey et al (35) reportaram diferença significativa na média da idade dos grupos, apesar
10 de aludir um processo adequado de randomização.

11 Toprak & Ozer (36) não ocultaram as informações para participantes, avaliadores ou
12 pesquisadores em razão de seu desenho metodológico que não previu intervenção para o grupo
13 controle, podendo, assim, ter gerado vieses de desempenho e detecção. A aplicação da intervenção
14 3 vezes por semana é pouco factível.

15 Na tabela 2 são apresentados os riscos de vieses para cada estudo.

16 **Resultados dos estudos individuais**

17 Sahin et al (33) mostraram que pacientes com SHAB têm sensibilidade proprioceptiva
18 reduzida. Elegeram como intervenção a prática de exercícios proprioceptivos por 8 semanas. Após
19 esta intervenção, verificou-se ter havido redução significativa nas medidas de dor, e que a
20 propriocepção e o *status* funcional tiveram seus níveis aumentados.

21 Kemp et al (34) compararam o grupo de exercícios específicos para articulações
22 sintomáticas com o grupo de exercícios generalizados de fortalecimento e encontraram, como
23 resultado principal, a redução de dor em ambos os grupos. Os resultados secundários foram redução
24 na avaliação global parental, na avaliação de dor pela percepção dos pais e nos valores do

1 *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) para todas as crianças, sem diferença
2 significativa entre os grupos. O grupo de exercícios específicos apresentou, ainda, uma persistência
3 de efeito mais pronunciada nos resultados de avaliação global parental na última avaliação, 3 meses
4 após o fim da intervenção. Não houve diferença significativa entre as avaliações de *baseline* e ao
5 final da intervenção no resultado do teste de caminhada com carga progressiva.

6 Pacey et al (35) compararam o grupo que realizou exercícios com amplitude articular
7 total (hiperextensão articular) *versus* o grupo que realizou os mesmos exercícios em amplitude
8 neutra e encontraram ganhos similares de força e melhora nos domínios físicos e psicológicos do
9 escore *Child Health Questionnaire* (CHQ) pré e pós intervenção, além de redução de dor
10 autorreportada em ambos os grupos. O grupo que realizou amplitude total progrediu no domínio
11 psicossocial do CHQ em relação ao grupo de amplitude neutra, que, por sua vez, progrediu no
12 escore físico. Em *baseline* ambos os grupos apresentavam valores de auto estima, comportamento
13 e saúde mental menores do que o esperado para crianças de mesma idade na Austrália, porém, na
14 avaliação final, o grupo de amplitude total obteve resultados que alcançaram os valores normativos
15 destas variáveis. Não houve diferença no grupo de amplitude neutra.

16 Toprak e Ozer (36) mostraram resultados significativos em escala de intensidade de
17 dor e no escore de estabilidade estática e dinâmica, além de maior resistência muscular de tronco
18 pré e pós intervenção. Comparado com o controle, há uma redução na intensidade da dor, aumento
19 na resistência muscular de tronco e na estabilidade dinâmica com olhos abertos do grupo que
20 realizou a intervenção.

21 **Análises adicionais**

22 Em razão da heterogeneidade dos ensaios selecionados, não foram realizadas síntese
23 dos resultados, risco de viés entre os estudos ou análises adicionais.

1 DISCUSSÃO

2 Sumário da evidência

3 Pacientes de SEDh demoram a ser diagnosticados (25) e, muitas vezes, ao procurarem
4 os serviços de saúde para investigar seus sintomas, são desqualificados pelos profissionais de saúde
5 como mentirosos, viciados em drogas ou hipocondríacos (24). Das 29 crianças avaliadas na clínica
6 de Reumatologia e Displasia do Tecido Conectivo no Hospital Infantil de Westmead (35), 83%
7 não tinham diagnóstico prévio apesar de apresentarem hipermobilidade articular generalizada e dor
8 significativa, a ponto de requererem hospitalização, há mais de 3 meses. Os pais de crianças
9 afetadas tendem a subestimar a intensidade de dor dos filhos, embora a prática de exercícios em
10 amplitude total pareça reduzir esse efeito (34).

11 O principal resultado em todos os 4 RCTs avaliados foi redução de dor, em todas as
12 intervenções, percebida pelos próprios pacientes (33–36) e por seus pais (34,35). Os resultados
13 secundários variaram de acordo com a modalidade das intervenções. Quando avaliadas,
14 apresentaram melhora: propriocepção; atividade ocupacional (33); força muscular (34,35);
15 estabilidade dinâmica e estática; e resistência muscular (36). A análise dos questionários de escore
16 de sintomatologia (CHQ e CHAQ) mostrou aproximação entre a auto avaliação das crianças e a
17 avaliação externa dos pais pós intervenção (34,35).

18 Quando comparados, o exercício em amplitude neutra não apresentou superioridade
19 objetiva em relação ao exercício em amplitude máxima, ao passo que as crianças que realizaram o
20 segundo obtiveram melhores valores nas avaliações de 2 domínios individuais do sumário
21 psicossocial do CHQ: em *baseline*, autoestima e saúde mental apareceram com valores menores
22 do que as médias nacionais australianas em todas as crianças avaliadas com SHA. Após a
23 intervenção, as crianças do grupo que realizou exercícios com maior amplitude obtiveram valores
24 comparados aos esperados para crianças saudáveis. Este efeito não foi alcançado pelo grupo de

1 amplitude neutra. Pacey et al sugerem que esta diferença possa surgir em decorrência da mudança
2 na percepção parental da condição da criança e ressaltam a importância do acolhimento (35).

3 **Limitações**

4 **Nível de resultado**

5 Somente Kemp et al e Pacey et al (34,35) relataram ter usado intenção-de-tratar para
6 corrigir os efeitos da redução do tamanho amostral. Sahin et al (33) não informaram o poder
7 estatístico. Toprak & Ozer (36) não alcançaram o tamanho amostral suficiente na avaliação final
8 para atingir 80% de poder estatístico, logo, existe a possibilidade de falha na interpretação das
9 hipóteses testadas, podendo ocorrer erro estatístico do tipo II.

10 Somente 1 estudo avaliou os participantes algum tempo depois de finalizada a
11 intervenção (34), os demais fizeram avaliações imediatamente após o fim da intervenção. Dessa
12 forma, não foi possível estabelecer referências sobre a duração dos efeitos no organismo, ou, se a
13 prática destes exercícios age de forma protetiva em relação às lesões na população com SEDh.

14 **Nível de estudo ou revisão**

15 Os ECRs sujeitos à avaliação neste trabalho foram os únicos encontrados na literatura
16 pertinente a este tema. A maior parte da produção científica se referindo à prática de exercícios ou
17 reabilitação em SEDh é composta por estudos de caso, o que dificulta a generalização dos
18 resultados para grandes populações. A falta de evidências fortes pode levar aos casos de danos por
19 iatrogenia (25).

20 A heterogeneidade e a escassez de estudos impedem a comparação das intervenções.

21 As seleções e avaliações, apesar de terem seguido estritamente aos critérios pré-
22 estabelecidos, não passaram por dupla checagem ou discussão. Isto pode aumentar a chance de
23 haver um erro sistemático comprometendo a qualidade da revisão.

Conclusões

Implicações para a prática

A análise da evidência sugere a inclusão de exercícios de propriocepção às prescrições de exercícios para a população com SEDh (33). Pacientes podem praticar exercícios gerais bem como específicos para as articulações sintomáticas (34). Podem se beneficiar da progressão de exercícios a partir de amplitude neutra para estabilização do quadro de dor, alcançando amplitude máxima, contrariando a ideia disseminada de que devem evitar a hiperextensão em todas as ocasiões (35), e podem realizar exercícios de estabilização da coluna (36).

É necessária uma conscientização dos profissionais de saúde acerca do real impacto da condição sobre a qualidade de vida dos indivíduos. A literatura reconhece o diagnóstico tardio comum (25). As diferenças de autoestima e saúde mental entre pessoas com SEDh e pessoas saudáveis se mostram desde a infância, e o simples reconhecimento da condição já é capaz de trazer benefícios, embora não se saiba a extensão de tais benefícios, reduzindo ou mesmo eliminando esta diferença. Sob esta perspectiva, o acolhimento deve ser a primeira estratégia de combate à dor (35). Uma vez diagnosticada e acolhida, a pessoa com SEDh deve começar a seguir o tratamento sintomatológico individual.

Implicações para a pesquisa

São necessárias mais pesquisas para uma maior compreensão de quais intervenções podem ser mais eficazes para endereçar a prescrição de exercícios específicos para os pacientes de SEDh: ECRs prospectivos de longo prazo que avaliem a duração dos efeitos, com tamanhos amostrais de relevância estatística que permitam calcular o tamanho do efeito; ECRs que avaliem a progressão de exercícios e comparem diferentes abordagens em grupos com SEDh.

Os pacientes chegam aos profissionais de saúde, depois de anos sendo ignorados, buscando uma solução imediata. Precisam que lhes ofereçam respostas baseadas em evidência. O

que se tem até o momento não é evidência substancial. Talvez a decepção e frustração que muitos pacientes relatam (37) surjam em função das soluções inadequadas às suas particularidades, que negligenciam suas necessidades, mais até do que dos incômodos da síndrome em si (38).

A utilização da nomenclatura cunhada por Kirk et al (16) é prejudicial e induz ao erro sugerindo menor gravidade da condição. A nova nosologia deve ser preferida tanto para os novos critérios de diagnóstico, quanto para atualização da terminologia.

FINANCIAMENTO

Não houve financiamento específico para a realização desta revisão.

REFERÊNCIAS

1. Bloom L, Byers P, Francomano C, Tinkle B, Malfait F. The international consortium on the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):5–7.
2. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988 Mar;29(3):581–94.
3. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 1998;77(1):31–7.
4. Grahame R, Bird HA, Child AH. The Revised (Brighton 1998) Criteria for the diagnosis of Benign Joint Hypermobility Syndrome (BJHS).pdf. *J Reum.* 2000;27(April):1777–9.
5. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8–26.
6. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, et al. Hypermobile Ehlers–Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome Type III and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):48–69.
7. Engelbert RHH, Bank R a, Sakkers RJB, Helders PJM, Beemer F a, Uiterwaal CSPM. Pediatric generalized joint hypermobility with and without musculoskeletal complaints: a localized or systemic disorder? *Pediatrics.* 2003;111(3):e248–54.
8. Castori M, Morlino S, Pascolini G, Blundo C, Grammatico P. Gastrointestinal and nutritional issues in joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2015 Mar 1;169(1):54–75.
9. Hakim A, O’Callaghan C, De Wandele I, Stiles L, Pocinki A, Rowe P. Cardiovascular

- autonomic dysfunction in Ehlers–Danlos syndrome—Hypermobility type. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):168–74.
10. Henderson FC, Austin C, Benzel E, Bolognese P, Ellenbogen R, Francomano CA, et al. Neurological and spinal manifestations of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):195–211.
11. Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabré A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P, et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):237–45.
12. Castori M, Camerota F, Celletti C, Grammatico P, Padua L. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: Possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet Part A.* 2010;152(9):2406–8.
13. Mitakides J, Tinkle BT. Oral and mandibular manifestations in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):220–5.
14. Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. Mast cell disorders in Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):226–36.
15. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, Van Engelen BG. Pain in Ehlers-Danlos Syndrome is common, severe, and associated with functional impairment. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(3):370–8.
16. A Kirk BJ, Ansell BM, L Bywaters EG. the Hypermobility Syndrome* Musculoskeletal Complaints Associated With Generalized Joint Hypermobility. *Ann rheum Dis.* 1967;26:419–25.
17. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, Lavalley M, Levy HP, Silience D. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet Part A.*

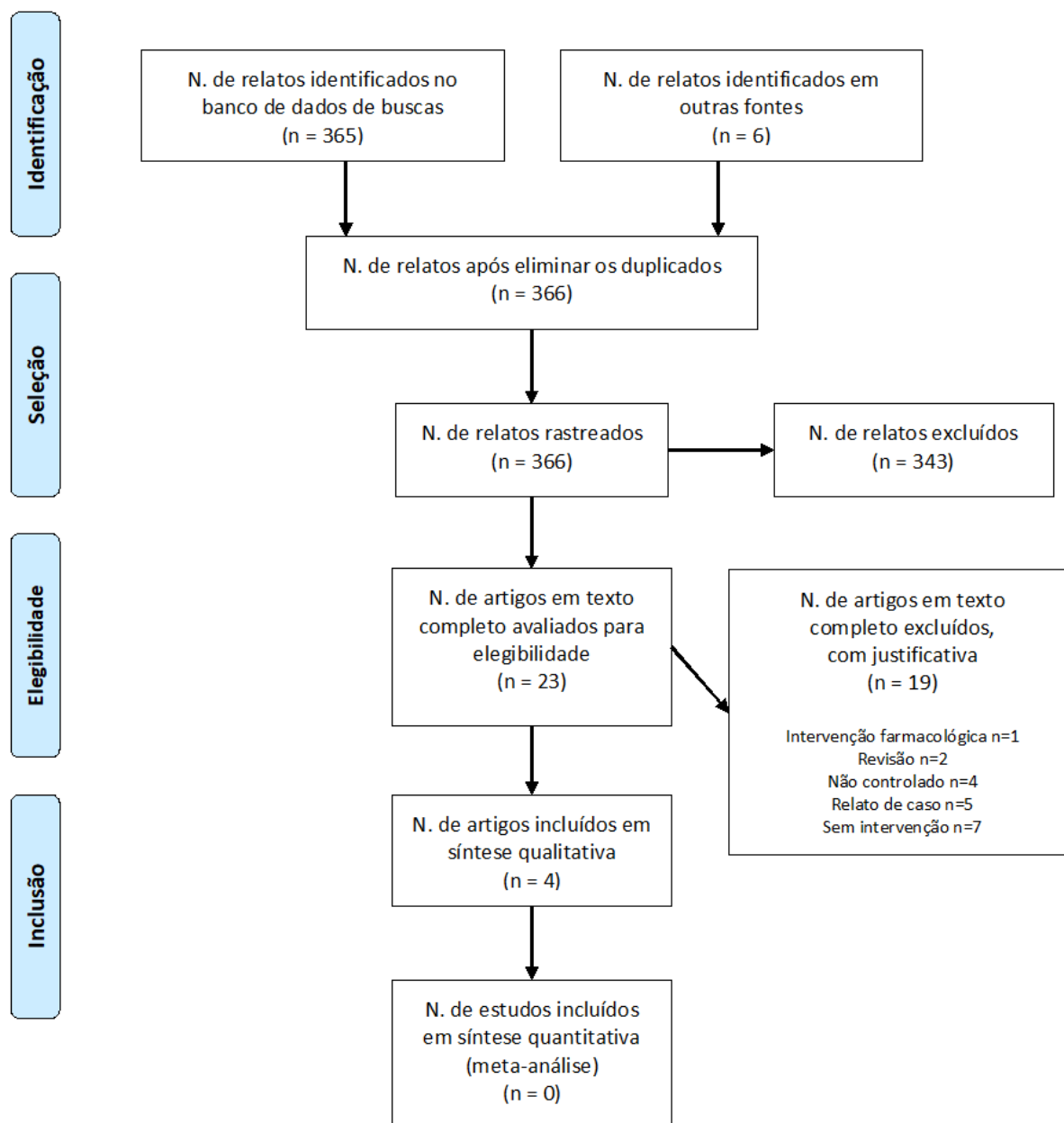
- 1 2009;149(11):2368–70.
- 2 18. Grahame R. Hypermobility: an important but often neglected area within rheumatology. *Nat*
3 *Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(10):522–4.
- 4 19. Grahame R, Bird H. British consultant rheumatologists' perceptions about the hypermobility
5 syndrome: a national survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(5):559–62.
- 6 20. Rombaut L, Deane J, Simmonds J, De Wandele I, De Paepe A, Malfait F, et al. Knowledge,
7 assessment, and management of adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos
8 syndrome hypermobility type among flemish physiotherapists. *Am J Med Genet Part C*
9 *Semin Med Genet*. 2015;169(1):76–83.
- 10 21. Fatoye F, Palmer S, MacMillan F, Rowe P, Van Der Linden M. Pain intensity and quality
11 of life perception in children with hypermobility syndrome. *Rheumatol Int*.
12 2012;32(5):1277–84.
- 13 22. Bulbena A, Pailhez G, Bulbena-Cabré A, Mallorquí-Bagué N, Baeza-Velasco C. Joint
14 hypermobility, anxiety and psychosomatics: Two and a half decades of progress toward a
15 new phenotype. *Adv Psychosom Med*. 2015;34(September):143–57.
- 16 23. Gupta A, Gupta A, Soodan NP, Palmer J, Kumar P. Ehlers-Danlos syndrome and wound
17 healing. *J Soc Wound Care Res*. 2015;8(1):10–8.
- 18 24. Berglund B, Anne-Cathrine M, Randers I. Dignity not fully upheld when seeking health
19 care: Experiences expressed by individuals suffering from Ehlers–Danlos syndrome. *Disabil*
20 *Rehabil*. 2010 Jan 6;32(1):1–7.
- 21 25. Hamonet C. Ehlers-danlos syndrome (Eds), an hereditary, frequent and disabling disease,
22 victim of iatrogenia due to widespread ignorance. *Int J Emerg Ment Health*.
23 2015;17(3):661–3.
- 24 26. Bird HA. Joint hypermobility. *Musculoskeletal Care*. 2007 Mar;5(1):4–19.

- 1 27. Celletti C, Castori M, La Torre G, Camerota F. Evaluation of kinesiophobia and its
2 correlations with pain and fatigue in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome
3 hypermobility type. *Biomed Res Int*. 2013;2013.
- 4 28. Yeowell HN, Steinmann B. Ehlers-Danlos Syndrome. *GeneReviews*(®) [Internet].
5 1993;9(Figure 2):321–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301635>
- 6 29. Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, Brock I, Gompel A, Bulbena A, et al. Pain management in
7 the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*.
8 2017;175(1):212–9.
- 9 30. Palmer S, Bailey S, Barker L, Barney L, Elliott A. The effectiveness of therapeutic exercise
10 for joint hypermobility syndrome: a systematic review. *Physiotherapy* [Internet]. The
11 Chartered Society of Physiotherapy; 2014;100(3):220–7. Available from:
12 <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031940613000849>
- 13 31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic
14 reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj* [Internet]. 2009;339(jul21
15 1):b2535–b2535. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b2535>
- 16 32. CASP. Critical Appraisal Skills Programme (Randomised Controlled Trial). *Crit Apprais*
17 *Ski Program*. 2017;317(2017):1–5.
- 18 33. Sahin N, Baskent A, Cakmak A, Salli A, Ugurlu H, Berker E. Evaluation of knee
19 proprioception and effects of proprioception exercise in patients with benign joint
20 hypermobility syndrome. *Rheumatol Int*. 2008;28(10):995–1000.
- 21 34. Kemp S, Roberts I, Gamble C, Wilkinson S, Davidson JE, Baildam EM, et al. A randomized
22 comparative trial of generalized vs targeted physiotherapy in the management of childhood
23 hypermobility. *Rheumatology*. 2010;49(2):315–25.
- 24 35. Pacey V, Tofts L, Adams RD, Munns CF, Nicholson LL. Exercise in children with joint

- 1 hypermobility syndrome and knee pain: a randomised controlled trial comparing exercise
2 into hypermobile versus neutral knee extension. *Pediatr Rheumatol. Pediatric*
3 *Rheumatology*; 2013;11(1):30.
- 4 36. Toprak Celenay S, Ozer Kaya D. Effects of spinal stabilization exercises in women with
5 benign joint hypermobility syndrome: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2017;
6 37. Terry RH, Palmer ST, Rimes KA, Clark CJ, Simmonds J V., Horwood JP. Living with joint
7 hypermobility syndrome: Patient experiences of diagnosis, referral and self-care. *Fam Pract.*
8 2015;32(3):354–8.
- 9 38. Castori M. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: An Underdiagnosed Hereditary
10 Connective Tissue Disorder with Mucocutaneous, Articular, and Systemic Manifestations.
11 *ISRN Dermatol.* 2012;

1 ANEXOS

2 Figura 1. Gráfico de Fluxo PRISMA de Seleção dos Estudos



1 Tabela 1. Características dos Estudos

Autores	Sahin et al (2008)	Kemp et al (2010)	Pacey et al (2013)	Toprak & Özer (2017)
Participantes	Adultos: 34 mulheres/ 6 homens BJHS; 26 mulheres/4 homens Controle; Idade (20-45) 25.60±5.98 (BJHS/Exercício) 27.68±7.77 (BJHS/Controle) 26.37±6.13 (Controle)	Crianças: 19 meninas/38 meninos Idade (7 - 16) 11.0±2.5 (Específico) 10.7±2.6 (Generalizado)	Crianças; 19 meninas/10 meninos Idade (7-16) 13.48±3.05 (Total) 11.02±2.51 (Neutro)	Adultas; 38 mulheres Idade (18-30) 20.3 ±2.2 (BJHS) 21.2±2.2 (Controle)
Tamanho da Amostra	BJHS n=40 randomizados; (exercício=15; controle=25) Controle não randomizado n=30	n=57 randomizadas; n=32 completaram (exercício específico=17; exercício generalizado=15) (ITT)	n=26 randomizadas; n=25 completaram (amplitude total=11; amplitude neutra=14) (ITT)	n=46 randomizadas (BJHS=23, Controle=23); n=38 completaram (BJHS=20; Controle=18)
Objeto do Estudo	Dor e propriocepção no joelho	Força X Estabilidade	Amplitude articular	Estabilização da coluna
Crítérios de Diagnóstico	Crítérios de Brighton Revisados. Escore de Beighton ≥4/9 mais 1 sintoma principal ou 2 sintomas menores.	Crítérios de Brighton Revisados. Dois critérios principais, um principal e dois menores, quatro menores, ou dois critérios menores e um parente de primeiro grau com hiper mobilidade.	Crítérios de Brighton Revisados.	Crítérios de Brighton Revisados. Critérios principais e menores.
Crítérios de inclusão	Não deixou claro	Todas as crianças (7-16 anos), tratadas no Departamento de reumatologia, <i>Alder Hey children's Hospital NHS Foundation, liverpool, UK</i> deram entrada no hospital entes Junho de 2004 até Maio de 2007 identificadas como tendo hiper mobilidade sintomática foram convidadas a participar.	Crianças com dor no joelho que se referiram ao <i>Children's Hospital at Westmead's Physiotherapy, Sports Medicine, Orthopaedic Knee, Connective Tissue Dysplasia and Rheumatology clinics</i> entre Janeiro de 2007 e Fevereiro de 2011. Todas as crianças com pontuação ≥5/9 na escala de Beighton e hiperextensão de joelho >10° foram informadas do estudo.	Mulheres (18-30), voluntárias, tendo BJHS diagnosticados pelo critério de Brighton que não tivesse contra indicação para começar um programa de exercícios.
Crítérios de Exclusão	Contra indicação para realização de exercícios; Osteoartrite ou dano ligamentar nos joelhos; Trauma severo de joelho; Doença adicional.	Recusa em assinar termo de consentimento.	Histórico de deslocamentos de joelho ou patela; Presença de patologia aguda do joelho ou ligamentar; Outras desordens hereditárias do tecido conectivo (Ehlers-Danlos vascular).	Doenças reumatológicas, neurológicas, do sistema músculo-esquelético, crônicas, Síndrome de Marfan, Síndromes de Ehlers-Danlos, Osteogênese Imperfeita; Histórico de fraturas, deslocamentos articulares, entorses e estiramentos; Distúrbios psicológicos graves; Gravidez; Ter recebido intervenções físicas nos 3 meses anteriores.
Variáveis Analisadas (métodos de avaliação)	Severidade da dor (VAS); Funcionalidade (AIMS-2); Propriocepção e sensibilidade (<i>Biodex System 3 Pro Multi-joint System Isokinetic Dynamometer</i>)	Amplitude articular (goniômetro); Força muscular (MMT); Condição física (<i>six minute shuttle walking test</i>); Intensidade da dor (VAS, VAS-parental, VAS-global); Comprometimento funcional (CHAQ).	Intensidade média e máxima de dor autorreportada (VAS); Percepção do impacto da intervenção sobre a condição (PGIC); Habilidades funcionais (CHAQ); Qualidade de vida reportada pelos pais (CHQ); Força muscular (dinamômetro manual); Percepção de esforço (OMNI scale).	Intensidade da dor (VAS); Resistência muscular de tronco (<i>McGill's trunk muscle endurance test</i>); Estabilidade postural - modos dinâmico e estático com olhos abertos e fechados (<i>Biodex Balance System SD</i>).
Comparação	1ª etapa: BJHS X Controle 2ª etapa: BJHS exercício de propriocepção X BJHS controle	Programa de exercícios generalizados X Programa de exercícios específicos	Grupo usando amplitude articular neutra X Grupo usando amplitude total do movimento	BJHS X Controle

Intervenção	Exercícios de propriocepção para o joelho, cinestesia e equilíbrio.	Programa de exercícios generalizados: Exercícios gerais para fortalecimento muscular e a aptidão física; Programa de exercícios específicos: Exercícios voltados para as articulações sintomáticas visando aumentar sua estabilidade funcional. Recomendação de exercícios para realizar em casa.	Ambos os grupos realizaram os mesmos exercícios, variando, somente, a extensão da amplitude do movimento. Hipermóvel e Neutro: Exercícios de fortalecimento de MMII: Isométricos e resistidos. Recomendação de exercícios para realizar em casa.	Exercícios para <i>core</i> e parede abdominal; Treinamento postural; Amplitudes de movimento nas extremidades superiores e inferiores.
Duração da Intervenção/ Frequência Semanal (momentos de avaliação)	8 semanas; 3x/sem (<i>baseline</i> , 8 semanas)	6 semanas; 1x/sem (<i>baseline</i> , ~ 2 meses, ~ 5 meses)	8 semanas; 1x/sem (semanas 1-4) quinzenalmente (semanas 5-8) (<i>baseline</i> , anterior ao início da intervenção com mínimo de 2 semanas depois do <i>baseline</i> , 8 semanas)	8 semanas; 3x/sem (<i>baseline</i> , 8 semanas)
Avaliação dos Resultados	Redução de dor, aumento de propriocepção do joelho e melhora na atividade ocupacional (AIMS-2)	Grupo específico: Redução na avaliação parental global e CHAQ. Específico X Generalizado: Redução de dor da criança, avaliação parental da dor, avaliação parental global e CHAQ.	Grupos total e neutra: força das coxas, dor autorreportada e domínios físicos e psicológicos do escore CHQ melhoraram. Não houve diferença entre os grupos com relação à intensidade de dor ou qualquer medida de força ou funcional. Total X Neutra: Aumento no domínio psicossocial do CHQ X Aumento no escore físico. Total: Auto estima, comportamento e saúde mental aumentaram e se igualaram aos valores normativos da Austrália.	BJHS: Redução na escala de intensidade de dor e no escore de estabilidade estática e dinâmica; Aumento da resistência muscular de tronco. BJHS X Controle: Redução na intensidade da dor e aumento na resistência muscular do tronco e estabilidade dinâmica com olhos abertos do grupo que realizou a intervenção.
Terminologia usada	BJHS	BJHS (hipermobilidade sintomática)	JHS	BJHS

Abreviações: BJHS=Benign Joint Hypermobility Syndrome ; AIMS-2=Arthritis Impact Measurement Scales-2 ; ITT=Intention to treat ; MMT=Manual Muscle Testing ; CHAQ=Childhood Health Assessment Questionnaire ; VAS=Visual Analogue Scale ; PGIC=Patient's Global Impression of Change ; CHQ=Child Health Questionnaire ; JHS=Joint Hypermobility Syndrome.

1 Tabela 2. Risco de viés

Critérios CASP	Sahin et al (2008)	Kemp et al (2010)	Pacey et al (2013)	Toprak & Özer (2017)
A - O ensaio abordou uma questão claramente focada?	✓	✓	✓	✓
A - A designação dos pacientes ao tratamento foi randomizada?	?	✓	✓	✓
A - Todos os pacientes que participaram do ensaio foram devidamente contabilizados na sua conclusão?	×	✓	✓	✓
A - Os pacientes, os profissionais de saúde e o pessoal de estudo estavam "cegos" para o tratamento?	×	×	✓	×
A - Os grupos eram semelhantes no início do teste?	✓	✓	×	✓
A - Além da intervenção experimental, os grupos foram tratados de forma igual?	✓	✓	✓	✓
B - Quão grande foi o efeito do tratamento?	×	✓	✓	✓
B - Quão precisa foi a estimativa do efeito do tratamento?	×	✓	✓	✓
C - Os resultados podem ser aplicados em seu contexto? (ou para a população local?)	×	✓	✓	×
C - Todos os resultados clinicamente importantes foram considerados?	✓	✓	✓	✓
C - Os benefícios valem os danos e os custos?	×	✓	✓	✓

✓ = sim; × = não; ? = não ficou claro